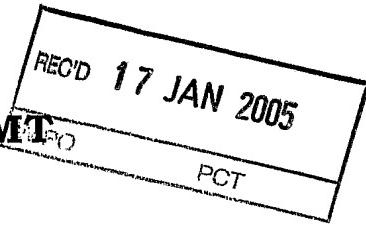




ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT

A-1200 Wien, Dresdner Straße 87



Kanzleigebühr € 19,00
Schriftengebühr € 78,00

Aktenzeichen **A 2076/2003**

Das Österreichische Patentamt bestätigt, dass

**die Firma SANDOZ GmbH
in A-6250 Kund/Tirol, Biochemiestraße 10
(Tirol),**

am **23. Dezember 2003** eine Patentanmeldung betreffend

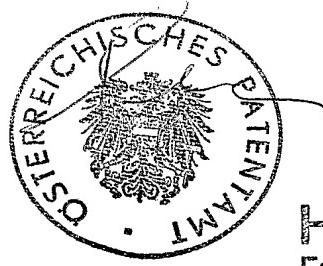
"Organische Verbindungen",

überreicht hat und dass die beigeheftete Beschreibung mit der ursprünglichen, zugleich mit dieser Patentanmeldung überreichten Beschreibung übereinstimmt.

Österreichisches Patentamt
Wien, am 18. Oktober 2004

Der Präsident:

i. A.

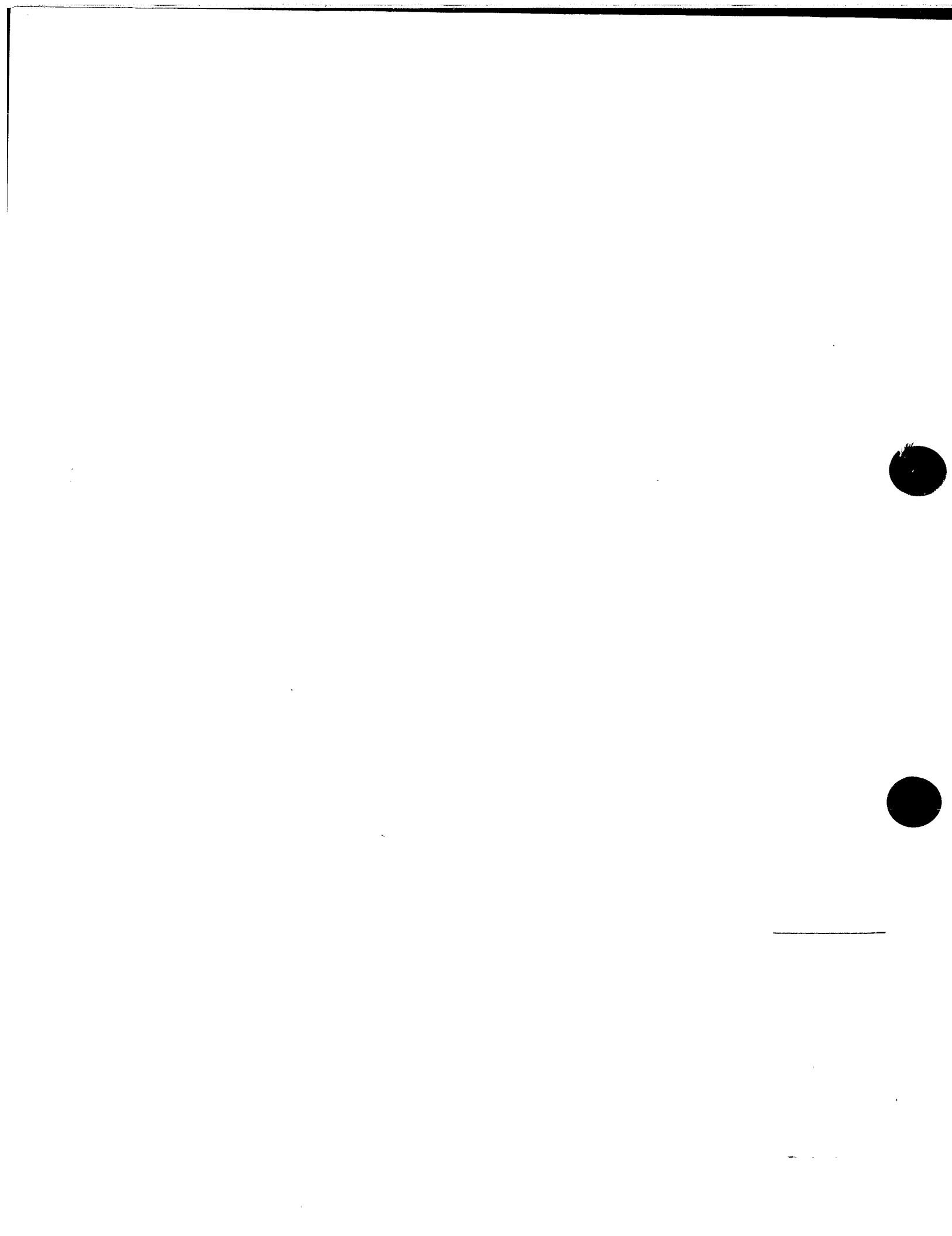


HRNCIR
Fachoberinspektor

PRIORITY

DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



A2076/2003

(51) IPC:

AT

AT PATENTSCHRIFT

(11) Nr.

(Bei der Anmeldung sind nur die eingerahmten Felder auszufüllen - bitte fett umrandete Felder unbedingt ausfüllen!)

(73) Patentinhaber (bzw. -inhaber):

SANDOZ GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl / Tirol

(54) Titel der Anmeldung:

Organische Verbindungen

(61) Zusatz zu Patent Nr.

(66) Umwandlung von **GM**

/

(62) gesonderte Anmeldung aus (Teilung): **A**

/

(30) Priorität(en):

(72) Erfinder:

(22) (21) Anmeldetag, Aktenzeichen:

23.12.2003, A

/

(60) Abhängigkeit:

(42) Beginn der Patentdauer:

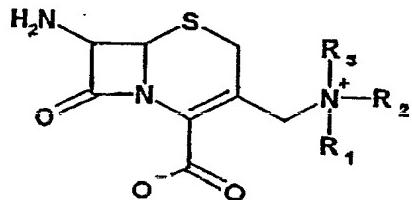
Längste mögliche Dauer:

(45) Ausgabetag:

(56) Entgegenhaltungen, die für die Beurteilung der Patentierbarkeit in Betracht gezogen wurden:

Organische Verbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel

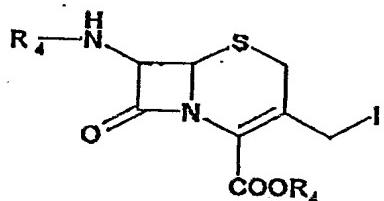


worin R₁, R₂ und R₃ unabhängig voneinander Alkyl, Alkenyl, Aryl, Hydroxy(C₁₋₆)alkyl, Carbamoyl-(C₁₋₆)alkyl, Amino-(C₁₋₆)alkyl, Acylamino-(C₁₋₆)alkyl oder Carboxy-(C₁₋₆)alkyl sind, oder worin

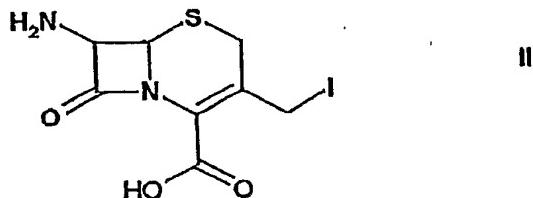
R₂ und R₃ zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom einen alicyclischen 5- bis 8-gliedrigen, bevorzugt einen 5- bis 6-gliedrigen, besonders bevorzugt einen 5-gliedrigen alicyclischen, heterocyclischen Ring bilden, der neben dem Stickstoffatom weitere 1 bis 2 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Sauerstoff und Schwefel, bevorzugt Sauerstoff enthalten kann, und R₁ Alkyl, Alkenyl oder Aryl darstellt, sowie ein Verfahren zur Herstellung von Säureadditionssalzen und/oder Hydraten einer Verbindung der Formel I,

umfassend die Reaktionsschritte

a) Entsilylieren einer Verbindung der Formel

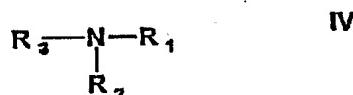


worin R₄ für eine Silyl-Schutzgruppe steht, durch Zugabe eines protischen Lösungsmittels, um eine Verbindung der Formel



zu erhalten,

b) Reaktion der aus Schritt a) erhaltenen Verbindung der Formel III mit einer organischen Base der Formel



worin R_1 , R_2 und R_3 die oben angegebenen Bedeutungen haben, um eine Verbindung der Formel I zu erhalten.

Wenn nicht an anderer Stelle anders spezifiziert, enthält jede organische Gruppe im Rahmen dieser Erfindung 1 bis 20 Kohlenstoffatome. Alkyl steht insbesondere für (C_{1-8})Alkyl, bevorzugt für (C_{1-6})Alkyl, z.B. für (C_{1-4})Alkyl. Alkenyl steht insbesondere für (C_{2-8})Alkenyl, bevorzugt für (C_{2-4})Alkenyl, z.B. für Vinyl. Aryl steht insbesondere für (C_{6-18})Aryl, wobei Aryl für einen Ring wie Phenyl oder mehrere, z.B. zwei annellierte Ringe stehen kann, wie Naphtyl. Aryl ist bevorzugt Phenyl. Acylaminoalkyl steht insbesondere für (C_{1-12})Acylaminoalkyl, z.B. für (C_{1-6})Acylaminoalkyl.

Bevorzugt sind R_1 , R_2 und R_3 unabhängig voneinander Alkyl, Alkenyl, Aryl oder Hydroxy(C_{1-6})alkyl, insbesondere Alkyl und Aryl, wie Alkyl.

Wenn R_2 und R_3 zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom einen alicyclischen 5- bis 8-gliedrigen Heterocyclus bilden und R_1 Alkyl, Alkenyl oder Aryl darstellt, so kann der Heterocyclus gesättigt sein oder teilweise ungesättigt sein. Z.B. kann ein 5-gliedriger Heterocyclus eine Doppelbindung enthalten, ein 6-gliedriger Heterocyclus 1 oder zwei Doppelbindungen, und ein 7- oder 8-gliedriger Heterocyclus 1 bis 3 Doppelbindungen enthalten. Kumulierte Doppelbindungen sind ausgeschlossen. Die Heterocyclen können unsubstituiert oder substituiert sein, z.B. ein oder mehrfach, wie zweifach oder dreifach substituiert mit Alkyl. R_1 ist bevorzugt Alkyl, wie Methyl oder Ethyl, z.B. Methyl. Beispiele für alicyclische Heterocyclen der Formel IV sind 1-Methyl-Pyrrolidin, 1-Methyl-2,5-dihydro-1H-pyrrrol, 1-Methyl-Piperidin, N-Methyl-Morpholin.

Silyl-Schutzgruppen umfassen die aus dem Stand der Technik für Carboxyl- und Aminogruppen bekannten, geeigneten Silyl-Schutzgruppen, insbesondere Tri-Alkylsilyl-, Tri-Arylsilyl-, Di-Aryl-Alkylsilyl- oder Aryl-Di-Alkylsilyl Gruppen, wie beispielsweise tert.-Butyldimethylsilyl-, Tri-Methylsilyl-, Tri-iso-Propylsilyl-, Di-Phenyl-Methylsilyl-, Tri-Ethylsilyl-, Tri-Phenylsilyl-Gruppen. Bevorzugt werden Tri-Alkylsilyl-Gruppen, insbesondere Tri-Methylsilyl-Gruppen.

Ein protisches Lösungsmittel ist ein Protonen-haltiges Lösungsmittel das dazu in der Lage ist, mit den Silylschutzgruppen zu reagieren, um die geschützten Carboxyl- und Amino-gruppen zu entsilylieren, d.h. zu entschützen.

Als protisches Lösungsmittel eignen sich insbesondere Alkohole, beispielsweise (C_{1-6})-Alkohole wie (C_{1-4})-Alkohole. Die Alkohole können primäre, sekundäre oder tertiäre Alkohole sein. Der Wassergehalt der Alkohole sollte unter 5 Gew. %, bevorzugt unter 1 Gew. %, insbesondere unter 0.5 Gew. %, z.B. unter 0.1 Gew. %, wie im wesentlichen wasserfrei sein. Geeignete Alkohole sind beispielsweise Methanol, Ethanol, Iso-Propanol, n-Propanol, Glykol, 2-Methyl-Propan-2-ol, Glycerin, Propandiole oder Butandiole. Beispiele für Propandiole sind 1,2-Propandiol oder 1,3-Propandiol. Beispiele für Butandiole sind 1,2-Butandiol, 1,3-Butandiol oder 1,4-Butandiol. Bevorzugte protische Lösungsmittel sind 1,2-Butandiol oder iso-Propanol. Ein protisches Lösungsmittel kann auch ein Gemisch von verschiedenen Alkoholen sein.

Die Menge an zugegebenem protischen Lösungsmittel ist nicht kritisch und kann in weiten Bereichen variiert werden. Die Menge an zugegebenem protischen Lösungsmittel sollte aber mindestens für die komplette Entsilylierung der Verbindung der Formel II ausreichen, wie z.B. mindestens ein 2-facher molarer Überschuß bezogen auf die Verbindung der Formel II.

Eine N,O-bis-silylierte 3-Iodomethyl-3-Cephern-Verbindung der Formel III kann auf die aus dem Stand der Technik bekannte Weise hergestellt werden, z.B. wie in EP612752A2 beschrieben durch Reaktion von 7-Amino-Cephalosporansäure (7-ACA) mit einem Silylierungsmittel und anschließender Reaktion mit einem Jodierungsmittel.

Die Reaktionsschritte a) und b) werden bevorzugt in kurzer zeitlicher Abfolge hintereinander ausgeführt, um unerwünschte Nebenreaktionen wie z.B. Homo-Polymerisationsreaktionen der Verbindung der Formel III zu unterdrücken. Eine kurze zeitliche Abfolge kann z. B.

erreicht werden, wenn das protischen Lösungsmittel und anschließend eine Verbindung der Formel IV innerhalb von 1 Stunde zu einer Lösung oder Suspension der Verbindung der Formel II zugegeben wird, wie z.B. innerhalb von 30 Minuten oder innerhalb von 10 Minuten. Eine weiter bevorzugte Ausführungsform besteht darin, die Reaktionsschritte a) und b) gleichzeitig in einem Reaktionsgefäß auszuführen. Dies kann durch gleichzeitige oder nahezu gleichzeitige Zugabe, z.B. innerhalb von 1 Minute, des protischen Lösungsmittels und der Verbindung der Formel IV zu einer Lösung oder Suspension einer Verbindung der Formel II geschehen. Dabei kann eine Verbindung der Formel I direkt ausfallen, z.B. in Form eines Säureadditionssalzes wie in der Form des Hydroiodids.

Die Temperaturen, bei denen die Reaktionsschritte a) und b) ausgeführt werden sind nicht kritisch. Vorteilhafterweise werden die Reaktionsschritte a) und b) bei Temperaturen von -80°C bis +40°C ausgeführt, bevorzugt bei -40°C bis 0°C, z.B. bei -30°C bis -20°C. Bei höheren Temperaturen sind vermehrt unerwünschte Nebenprodukte wie z.B. Zersetzungsprodukte von Verbindungen der Formel III zu beobachten, bei tieferen Temperaturen steigen die Ausbeuten an, die Reaktionsgeschwindigkeiten hingegen werden deutlich langsamer.

Die erforderlichen Mengen an Verbindung der Formel IV hängen von der Wasserstoffionenkonzentration und von der Anwesenheit weiterer Verbindungen, mit denen die Verbindungen der Formel IV reagieren können, wie z.B. überschüssiges Iodierungsmittel wie Trimethyliodosilan in der Lösung oder Suspension der Verbindung der Formel III ab. Bevorzugt wird ein Überschuß an Verbindung der Formel IV bezogen auf die Verbindung der Formel III zugegeben, z.B. von einem 1.5-fachen bis zu einem 10-fachen molaren Überschuß bezogen auf die Verbindung der Formel III, z.B. ein 2-facher bis 5-facher Überschuß.

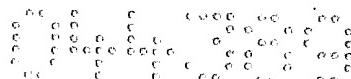
Eine Verbindung der Formel I kann nach bekannten Verfahren, z.B. analog zu bekannten Verfahren isoliert und aufgereinigt werden. Wenn die Verbindung gemäß Formel I als Säureadditionssalz ausfällt so kann diese direkt aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden. Dazu können die bekannten Verfahren, z.B. durch Aufreinigung der ausgefällten Verbindung der Formel I in wässriger oder wässrig/organischer Phase wie Dichlormethan/Wasser durch einen Anionenaustauscher eingesetzt werden. Als Anionenaustauscher können handelsübliche Anionenaustauscher eingesetzt werden, wie

z.B. Amberlite® LA-2. Eine weitere Möglichkeit der Aufreinigung und Isolierung einer Verbindung der Formel I aus dem Reaktionsgemisch der erfindungsgemäßen Reaktion ist eine auf bekannte Weise ausgeführte wässrige saure Extraktion, z.B. mit verdünnten organischen oder anorganischen Säuren wie verdünnte Schwefelsäure, Salzsäure, Iodwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Trifluoressigsäure oder Essigsäure, wobei die Verbindung der Formel I aus der wässrigen Phase ausgefällt wird, z.B. durch Zugabe eines Gegenlösungsmittels wie Aceton oder Iso-Propanol.

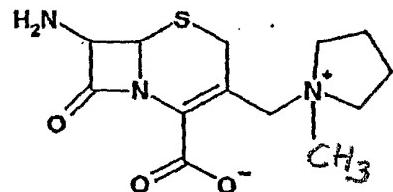
Eine Verbindung der Formel I kann in freier Form, d.h. in Form eines Betains, in Form eines Säureadditionssalzes und/oder in der Form eines Hydrates gewonnen werden. Die Umwandlung einer Form der Verbindung der Formel I in eine andere Form kann gemäß, z.B. analog zu bekannten Verfahren erfolgen. Insbesondere können Säureadditionssalze durch Zugabe der entsprechenden anorganischen oder organischen Säuren zu einer Lösung der Verbindung der Formel I und anschließendem Ausfällen gewonnen bzw. umgewandelt werden. Dabei kann durch geeignete Bedingungen, wie z.B. die Einstellung des pH-Werts, die Bildung eines bestimmten Säureadditionssalzes, z.B. eines Mono-Säureadditionssalzes oder eines Di-Säureadditionssalzes beeinflusst werden. Als Säureadditionssalze der Verbindung der Formel I sind Hydrogensulfate, Hydroiodide, Hydrochloride oder Hydrobromide bevorzugt. Besonders bevorzugt sind Hydroiodide oder Hydrochloride, insbesondere Hydrochloride, wie z.B. das Monohydrochlorid oder das Dihydrochlorid einer Verbindung der Formel I. Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel I können auch als Hydrate, z.B. als Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate, wie z.B. als Monohydrate vorliegen.

Hydrate von Verbindungen der Formel I können auf bekannte Weise, z.B. durch Ausfällen in Gegenwart von Wasser hergestellt werden. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird in einem erfindungsgemäßen Verfahren eine Verbindung der Formel I in der Form eines Monohydrochlorid Monohydrats erhalten.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens betrifft die Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der R₂ und R₃ zusammen eine C₄-Alkylengruppe darstellen und mit dem benachbarten Stickstoffatom einen gesättigten 5-gliedrigen Heterocyclus bilden und R₁ einen Methylrest darstellt, so daß eine Verbindung der Formel



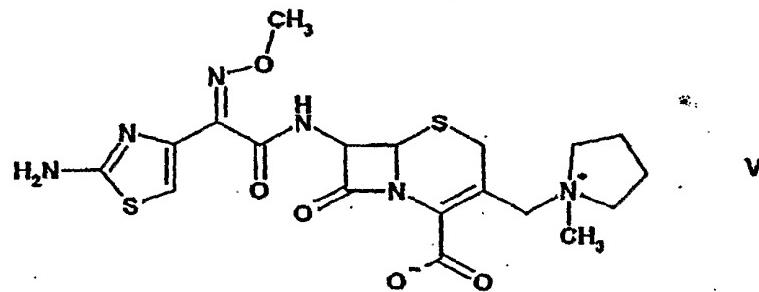
- 6 -



IA

erhalten wird. Eine Verbindung der Formel IA kann, wie bereits oben erwähnt, als freie Verbindung, d.h. in der Betain-Form, oder in der Form von Säureadditionssalzen und/oder Hydraten hergestellt werden. Besonders bevorzugt sind Hydroiodide wie das Monohydroiodid, Hydrobromide wie das Monohydrobromid oder Hydrochloride wie das Mono- oder das Dihydrochlorid, insbesondere in Form eines Hydrates, z.B. eine Verbindung der Formel IA in der Form des Monohydrochlorid Monohydrats oder in der Form eines Dihydrochlorid Monohydrats.

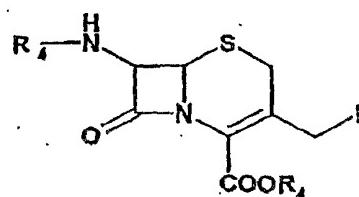
Verbindungen der Formel I in freier Form oder in Form von Säureadditionssalzen und/oder in Form von Hydraten sind nützliche Zwischenprodukte in der Herstellung von antibakteriell wirksamen Cephalosporinen. Z.B. ist eine Verbindung der Formel IA eine nützliche Zwischenverbindung in der Herstellung von Cefepim der Formel V



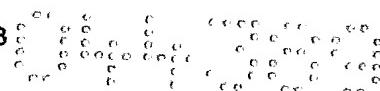
V

Daher betrifft die vorliegende Erfindung in einem weiteren Aspekt ein Verfahren zur Herstellung von Cefepim der Formel V oder eines seiner Säureadditionssalze und/oder Hydrate umfassend die Reaktionsschritte

a) Entsilylieren einer Verbindung der Formel

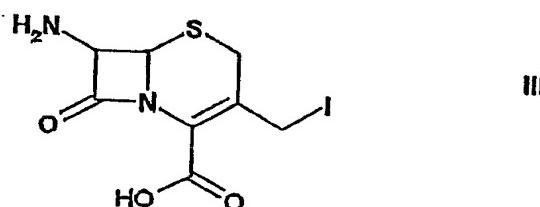


II



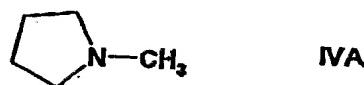
- 7 -

worin R₄ für eine Silylschutzgruppe steht, durch Zugabe eines protischen Lösungsmittels, um eine Verbindung der Formel

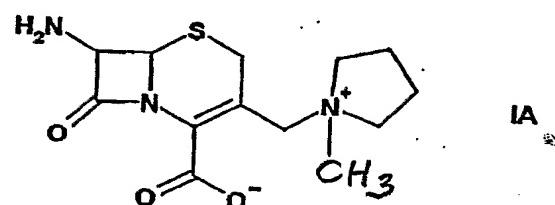


zu erhalten,

b) Reaktion der aus Schritt a) erhaltenen Verbindung der Formel III mit einer starken organischen Base der Formel



um eine Verbindung der Formel



zu erhalten,

c) gegebenenfalls Umwandlung einer Verbindung der Formel IA wie aus Schritt b) erhalten in die Form eines Säureadditionssalzes und/oder Hydrates, und

d) Acylierung der 7-Aminogruppe einer aus Schritt c) erhaltenen Säureadditionssalzes und/oder Hydrates, um Cefepim der Formel V zu erhalten.

Die Acylierung der 7-Aminogruppe einer Verbindung der Formel IA in Schritt d) kann gemäß, z.B. analog zu bekannten Verfahren ausgeführt werden. Cefepim der Formel V schließt Cefepim in allen seinen Formen ein wie sie aus dem Stand der Technik bekannt sind, z.B. aus der Offenlegungsschrift DE3626375A. Insbesondere kann Cefepime in freier Form, in Form von Salzen, insbesondere Säureadditionssalze und/oder in Form von Solvaten wie z.B. Hydraten vorkommen.

Ein Problem mit bisherigen Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I war, daß als Nebenprodukt erhebliche Mengen an entsprechenden $\Delta 2$ -Verbindungen gebildet wurden. $\Delta 2$ -Verbindungen haben an Stelle der Doppelbindung an der 3-Position des Cephalosporingerüstes eine Doppelbindung in 2-Position. Da die meisten erhältlichen antibiotisch wirksamen Cephalosporine einschließlich des Cefepim $\Delta 3$ -Verbindungen sind, müssen die $\Delta 2$ -Verbindungen entweder auf der Stufe der Zwischenprodukte der Formel I oder auf der Stufe der Endprodukte von den entsprechenden gewünschten $\Delta 3$ -Verbindungen abgetrennt werden. Angesichts der chemisch-physikalischen Ähnlichkeit von entsprechenden $\Delta 3$ - und $\Delta 2$ -Verbindungen gestaltet sich eine Abtrennung der $\Delta 2$ -Verbindungen schwierig und aufwändig. Zudem wird die Gesamtausbeute des Herstellungsverfahrens deutlich gemindert, da die $\Delta 2$ -Verbindungen verworfen werden müssen und z.B. für eine Weiterreaktion zu den gewünschten $\Delta 3$ -Endprodukten nicht zur Verfügung stehen.

Überaschenderweise wurde nun gefunden, dass es mit einem Verfahren der vorliegenden Erfindung gelingt, die Bildung von $\Delta 2$ -Verbindungen der Formel I praktisch zu unterdrücken. Das $\Delta 3/\Delta 2$ -Verhältnis einer nach einem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Verbindung der Formel I ist größer als 95/5, z.B. größer als 99/1, insbesondere größer als 99.5/0.5, wie größer als 99.9/0.1. So kann das $\Delta 2$ -Produkt einer nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Verbindung der Formel I in einer Menge unter der praktischen Nachweisgrenze vorliegen.

Ein erfindungsgemäßes Verfahren kann zudem zu guten Gesamtausbeuten einer $\Delta 3$ -Verbindung der Formel I von z.B. über 50%, wie über 60% oder wie über 70% der theoretischen Ausbeute bezogen auf eingesetzte 7-Amino-Cephalosporansäure (7-ACA) führen.

Die Bestimmung des $\Delta 3/\Delta 2$ -Verhältnisses erfolgt mit bekannten analytischen Methoden, wie z.B. mittels HPLC.

Ein weiterer Vorteil eines Verfahrens der vorliegenden Erfindung ist das Einsparen von aufwändigen und schwierigen Verfahrensschritten zur Abtrennung der unerwünschten $\Delta 2$ -Verbindungen aus dem Reaktionsgemisch, wie z.B. in GB2165245A beschrieben.

Die guten Ergebnisse eines erfindungsgemäßen Verfahrens waren insbesondere deshalb überraschend, weil zu erwarten gewesen wäre, daß eine vor der an der 3-Iodomethylgruppe stattfindenden nukleophilen Substitution durchgeführte Entsilylierung der Verbindung der

Formel II wegen der besonderen Reaktivität der 3-Iodomethylgruppe und der ungeschützten 7-Amino- und 4-Carboxylgruppen einer Verbindung der Formel III, zu einer gesteigerten Bildung unerwünschter Nebenprodukte wie z.B. Homo-Polymerisations-Verbindungen führen würde. Dies ist aber gemäß einem erfindungsgemäßen Verfahren nicht der Fall.

Die folgenden Beispiele dienen der Veranschaulichung der erfindungsgemäßen Verfahren, schränken den Rahmen der Erfindung aber in keinem Falle ein. Alle Temperaturangaben werden in °Celsius gemacht.

Beispiele**Beispiel 1: 7-Amino-3-[(1-methyl-1-pyrrolidinium)methyl]ceph-3-em-4-carboxylat****Hydrochlorid Hydrat**

(= 1-[(7-amino-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl)methyl]-1-methyl-pyrrolidinium-chlorid hydrat oder „NMP·ACA·HCl·H₂O“)

Eine Lösung von 76.5 g 3-Actoxy-7-trimethylsilylamino-3-cephem-4-carbonsäuretrimethylsilylester (bissilylierte 7-ACA) in 950 ml Dichlormethan wird bei -1 °C mit 40.2 ml Trimethyljodsilan (TMSI) versetzt. Nach 17 h Röhren bei -3 °C wird die Reaktionslösung auf -20°C gekühlt und in ein Gemisch aus 200 ml Dichlormethan, 80 ml 1,2-Butandiol und 69 ml N-Methylpyrrolidin (NMPI) bei -18 – -20 °C eingerührt. Die entstandene Suspension wird weitere 15 min bei -20 °C gerührt und anschließend in eine Lösung aus 200 ml Wasser und 110 ml konz. Salzsäure gegeben. Nach 5 min kräftigem Röhren erfolgt die Phasentrennung. Die wässrige Phase wird mit Wasser auf 600 g aufgefüllt. Nun werden 1200 ml Aceton zugegeben, die Lösung wird mit Impfkristallen versetzt und auf 0°C abgekühlt. Man lässt 1 h kristallisieren, danach wird der pH-Wert mit Triethylamin auf pH 2.5 gestellt und bei Raumtemperatur (25°C) 10 min gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und zweimal mit einer Mischung aus Aceton/Wasser (9:1), und dann zweimal mit Aceton gewaschen und anschließend bei 45 °C / 10 mbar über P₂O₅ getrocknet. Es werden 46.6 g (73% der theoretischen Ausbeute) weißes, kristallines NMP-ACA als Hydrochlorid – Monohydrat mit einem Gehalt von 85.6% 7-Amino-3-[(1-methyl-1-pyrrolidinium)methyl]ceph-3-em-4-carboxylat erhalten. Der Gehalt an 7-Amino-3-[(1-methyl-1-pyrrolidinium)methyl]ceph-2-em-4-carboxylat war unter 0.1 Gew. %.

NMR-Daten:

¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ (ppm) = 2.14 (m, 4 H, -N⁺CH₂CH₂-); 2.93 (s, 3 H, CH₃N⁺-); 3.41-3.60 (m, 5 H, -N⁺CH₂CH₂-, SCH₂); 3.87 (d, 1 H, J = 16.9 Hz, SCH₂); 3.92, 4.67 (2d, 2 H, J = 13.9 Hz, -CH₂-N⁺-); 4.78 (d, 1 H, J = 5.2 Hz, H-7); 5.13 (d, J = 5.2 Hz, H-6).

Schmp.: 165 °C (Zersetzung)

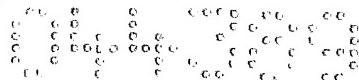
**Beispiel 2: 7-Amino-3-[(1-methyl-1-pyrrolidinium)methyl]ceph-3-em-4-carboxylat
(NMP-ACA)**

Eine Lösung von 153 g 3-Acetoxy-7-trimethylsilylamino-3-cephem-4-carbonsäuretrimethylsilylester (bissilylierte 7-ACA) in 1900 ml Dichlormethan wird bei -3 °C mit 80,4 ml Trimethyljodsilan versetzt. Nach 17 h Rühren bei -3 °C wird die Reaktionslösung auf -30 °C gekühlt und in ein Gemisch aus 2500 ml Isopropanol und 250 ml N-Methylpyrrolidin bei max. 18 °C eingerührt. Die entstandene Suspension wird 3,5 h bei 18 °C gerührt. Dann wird der Niederschlag abgesaugt, mit 1000 ml Isopropanol und 1000 ml Methylbutylether gewaschen und anschließend bei Raumtemperatur im Vakuum getrocknet. Es werden 97,5 g 7-Amino-3-[(1-methyl-1-pyrrolidinium)methyl]ceph-3-em-4-carboxylat erhalten.

**Beispiel 3: 7-Amino-3-[(1-methyl-1-pyrrolidinium)methyl]ceph-3-em-4-carbonsäure-chlorid Hydrochlorid Hydrat
(= 1-[(7-amino-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl)methyl]-1-methyl-pyrrolidinium-chlorid Hydrochlorid Hydrat oder „NMP-ACA.2HCl.H2O“)**

Eine Lösung von 76,5 g 3-Acetoxy-7-trimethylsilylamino-3-cephem-4-carbonsäuretrimethylsilylester (bissilylierte 7-ACA) in 950 ml Dichlormethan wird bei -1 °C mit 40,2 ml Trimethyljodsilan (TMSI) versetzt. Nach 17 h Rühren bei -3 °C wird die Reaktionslösung auf -20 °C gekühlt und in ein Gemisch aus 200 ml Dichlormethan, 80 ml 1,2-Butandiol und 69 ml N-Methylpyrrolidin (NMPI) bei -18 – -20 °C eingerührt. Die entstandene Suspension wird weitere 15 min bei -20 °C gerührt und anschließend in eine Lösung aus 80 ml Wasser und 120 ml konz. Salzsäure gegeben. Nach 5 min kräftigem Rühren erfolgt die Phasentrennung.

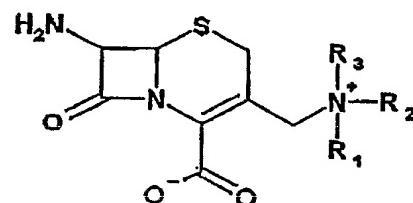
Zur wässrigen Phase werden 200 ml Aceton so zugetropft, dass die Temperatur auf max. 17 °C ansteigt. Der pH-Wert wird durch Zugabe von konz. Salzsäure auf unter pH 0,5 eingestellt. Anschließend wird bis zur Trübe Aceton zugegeben und mit Impfkristallen angeimpft. Nach 40 min Rühren bei 17 °C wird die Suspension auf 0 °C gekühlt und 60 min gerührt. Nach langsamer Zugabe von weiteren 900 ml Aceton wird die Suspension weitere



IB/G-33570/P1/BCK9948

- 12 -

20 min bei 0°C gerührt. Dann wird der kristalline Niederschlag abgesaugt und zweimal mit einer Mischung aus Aceton/Wasser (9:1) und danach noch zweimal mit Aceton gewaschen und anschließend bei 45 °C / 10 mbar über P₂O₅ getrocknet. Es werden 54.12 g (65.1% theoretische Ausbeute) 7-Amino-3-[(1-methyl-1-pyrrolidinium)methyl]ceph-3-em-4-carbonsäure-chlorid Hydrochlorid Hydrat (NMP-ACA.2HCl.H₂O) in Form eines hellgelben kristallinen Pulvers erhalten.

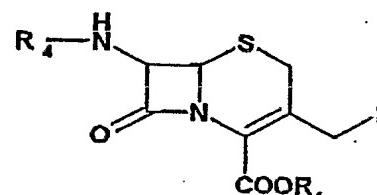
Ansprüche**1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel**

worin R₁, R₂ und R₃ unabhängig voneinander Alkyl, Alkenyl, Aryl, Hydroxy(C₁₋₆)alkyl, Carbamoyl-(C₁₋₆)alkyl, Amino-(C₁₋₆)alkyl, Acylamino-(C₁₋₆)alkyl oder Carboxy-(C₁₋₆)alkyl sind, oder worin R₂ und R₃ zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom einen alicyclischen 5- bis 8-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der neben dem Stickstoffatom weitere 1 bis 2 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, und R₁ Alkyl, Alkenyl oder Aryl darstellt,

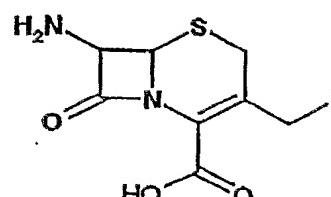
sowie zur Herstellung von Säureadditionssalzen und/oder Hydraten einer Verbindung der Formel I,

umfassend die Reaktionsschritte

a) Entsilieren einer Verbindung der Formel

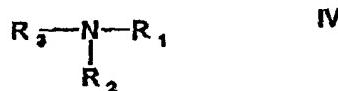


worin R₄ für eine Silyl-Schutzgruppe steht, durch Zugabe eines protischen Lösungsmittels, um eine Verbindung der Formel



zu erhalten,

b) Reaktion der aus Schritt a) erhaltenen Verbindung der Formel III mit einer organischen Base der Formel

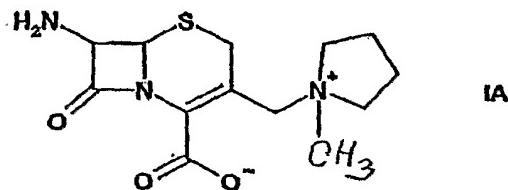


worin R_1 , R_2 und R_3 die oben angegebenen Bedeutungen haben, um eine Verbindung der Formel I zu erhalten.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1 wobei die Schritte a) und b) gleichzeitig in einem Reaktionsgefäß durchgeführt werden.

3. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2 wobei R_1 , R_2 und R_3 unabhängig voneinander Alkyl, Alkenyl, Aryl oder Hydroxy(C_{1-6})alkyl sind.

4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2 wobei R_2 und R_3 zusammen eine C_4 -Alkylen-Gruppe darstellen und mit dem benachbarten Stickstoffatom einen gesättigten 5-gliedrigen Heterocyclus bilden und R_1 einen Methylrest darstellt, so daß eine Verbindung der Formel



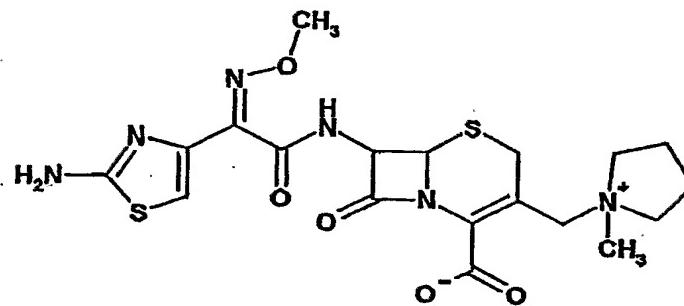
erhalten wird.

5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 worin das protische Lösungsmittel ein (C_{1-4}) Alkohol oder ein Gemisch aus mehreren (C_{1-4}) Alkoholen ist.

6. Verfahren gemäß Anspruch 5 worin der Alkohol Methanol, Ethanol, Iso-Propanol, n-Propanol, 2-Methyl-Propan-2-ol, Glykol, Glycerin, ein Propandiol oder ein Butandiol ist.

7. Verfahren gemäß Anspruch 4 wobei der Alkohol iso-Propanol oder 1,2-Butandiol ist.

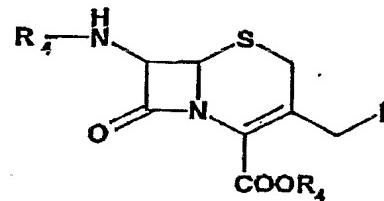
8. Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche wobei eine aus Schritt b) erhaltene Verbindung der Formel I in der Form eines Säureadditionssalzes und/oder Hydrats erhalten oder in ein solches umgewandelt wird.
9. Verfahren gemäß Anspruch 8 wobei das Säureadditionssalz ein Hydroiodid oder ein Hydrochlorid ist.
10. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 8 bis 9 wobei das Hydrat ein Monohydrat ist.
11. Verfahren zur Herstellung von Cefepim der Formel



V

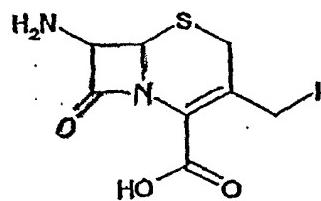
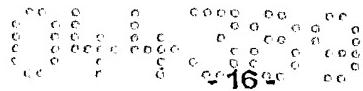
oder eines seiner Säureadditionssalze und/oder Hydrate
umfassend die Reaktionsschritte

a) Entsilvlieren einer Verbindung der Formel



II

worin R₄ für eine Silylschutzgruppe steht, durch Zugabe eines protischen Lösungsmittels, um eine Verbindung der Formel



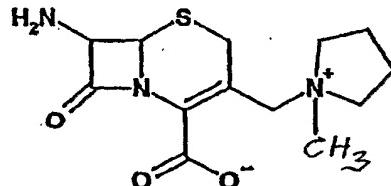
zu erhalten,

- b) Reaktion der aus Schritt a) erhaltenen Verbindung der Formel III mit einer starken organischen Base der Formel



IVA

um eine Verbindung der Formel



IA

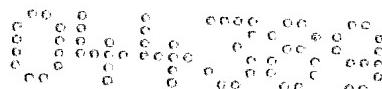
zu erhalten,

- c) gegebenenfalls Umwandlung einer Verbindung der Formel IA wie aus Schritt b)
erhalten in die Form eines Säureadditionssalzes und/oder Hydrates, und
d) Acylierung der 7-Aminogruppe einer aus Schritt b) erhaltenen Verbindung der
Formel IA oder ihres aus Schritt c) erhaltenen Säureadditionssalzes und/oder
Hydrates, um Cefepim der Formel V zu erhalten.

22.12.2003, Hans Schaller, Sandoz GmbH

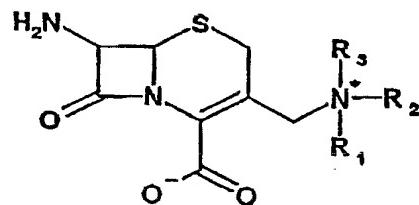
Hans Schaller

(PROKURIST)

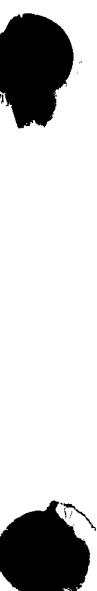


Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Intermediaten für die Cephalosporinsynthese der Formel I



worin Alkyl, Alkenyl, Aryl, Hydroxy(C₁₋₆)alkyl, Carbamoyl-(C₁₋₆)alkyl, Amino-(C₁₋₆)alkyl, Acylamino-(C₁₋₆)alkyl oder Carboxy-(C₁₋₆)alkyl sind, oder worin R₂ und R₃ zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom einen alicyclischen 5- bis 8-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, und R₁ Alkyl, Alkenyl oder Aryl darstellt. Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass die Bildung von unerwünschten Nebenprodukten, insbesondere Δ2-analoge Verbindungen der Formel I stark verringert wird.



PCT/EP2004/014646

